

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

931F 301

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(19) ES

(11)

NUMERO

538.692

(10)

A1

(21)

(22)

FECHA DE PRESENTACION

17 Diciembre 1984

8704968



MNL ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Dpto. SECRETARIA GENERAL REPROGRAFIA Panamá, 1 - Madrid 28071		
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 9 $\alpha$ -CLORO-11 $\beta$ -HIDROXI-16 $\beta$ -METIL-1,4-PREGNADIEN-3,20-DIONA-17-PROPIONATO-21-(-2-HIDROXIBENZOATO)		
(71) SOLICITANTE (S)		
LABORATORIOS MENARINI, S.A.		
Int. Cl. 4 C0735/00 // A61K31/57		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
c/ Alfonso XII, n°587, BADALONA (Barcelona)		
(72) INVENTOR (ES)		
D. José María Gonzalez Bosch y Don Pedro J. Gris Seoane.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

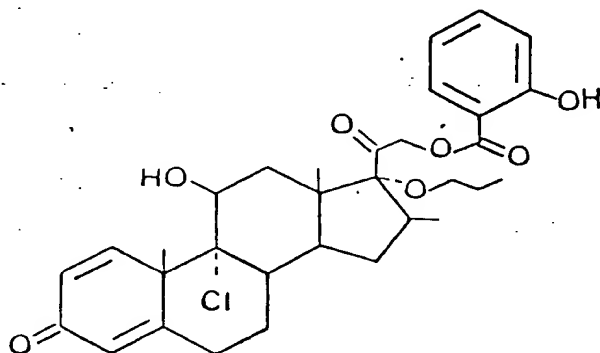
1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de  
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30  
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-  
5 dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por  
objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo  
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-  
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am  
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado  
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-  
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no  
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-  
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo  
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio  
15 legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-  
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a  
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-  
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante  
riormente conocido.

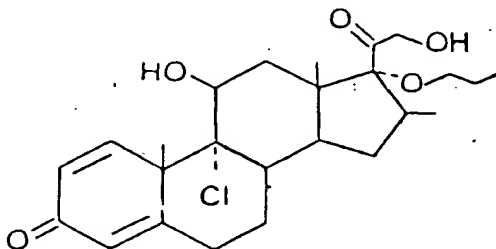
20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-  
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-  
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-  
ria, constituye una novedad industrial, con características  
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-  
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así  
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-  
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-  
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación  
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de  
30 18 de Noviembre de 1.935).

Constituye el objeto del presente invento un procedimiento para la obtención de un esteroide de la serie pregnánica que se ha demostrado farmacológicamente activo como antiinflamatorio tópico y que por ello es de potencial utilidad en la terapia humana en casos de dermatitis alérgicas y flogísticas ya sean agudas o crónicas y también en cuadros clínicos de dermatosis eritematoescamativas como pueden ser la psoriasis.

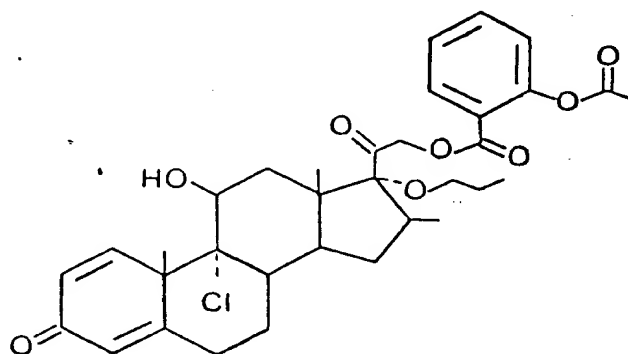
En particular el presente invento hace referencia a la obtención del  $9\alpha$ -cloro- $11\beta$ -hidroxi- $16\beta$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona-17-propionato-21-(2-hidroxibenzoato) de fórmula estructural:



y está caracterizado porque consiste en hacer reaccionar el  $9\alpha$ -cloro- $11\beta$ , 21-dihidroxi- $16\beta$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona-17-propionato de fórmula estructural:



Con un moderado exceso molecular del cloruro del ácido acetilsalicílico en medio de dioxano-piridina a temperaturas cercanas a los 0° C y durante tiempos comprendidos entre las 2 y las 4 horas transcurridas las cuales, se precipita el producto sintetizado por adición del crudo de reacción sobre cantidades elevadas de agua-hielo y se recristaliza de disolventes de elevada polaridad (metanol, etanol, acetona, etc.) hasta intervalo de fusión inferior a los 3° C obteniéndose de este modo el 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona-17-propionato-21-acetilsalicitato de fórmula estructural:



Por último se trata a temperaturas moderadamente elevadas y durante tiempos de 1 a 4 horas con una solución clorhídrica hidroalcohólica, bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, para así hidrolizar el grupo acetilo del ácido acetilsalicílico, siendo necesario un perfecto control de la reacción para evitar la hidrólisis del ester propiónico de C-17, eliminando la mayor parte del alcohol por evaporación a presión reducida y enfriamiento a temperaturas cercanas a los 0° C y precipitando el 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-

1 1,4-pregnadien-3,20-diona-17-propionato-21-(2-hidroxibenzoa  
to) que se cristaliza de mezclas de metanol'acetona hasta  
constancia del punto de fusión y grado de pureza cromatográ  
fica (CCF y CLAP) suficiente.

5 Se detalla a continuación un ejemplo no limitativo  
del procedimiento de obtención.

EJEMPLO.-

10 En un matraz reactor de 1 l. de capacidad, equipa  
do con agitación magnética, refrigerante, embudo de adición  
de presión compensada, termómetro y tubo de  $\text{Ca Cl}_2$ , se in  
troducen 40,8 g. (0,1 moles) del esteroide base  $9\alpha$ -cloro-  
11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\beta$ -metil-1,4 pregnadien-3,20-dio  
na y se disuelven en 500 ml de una mezcla equivolumétrica  
de benceno-dioxano. Añadir a continuación 2,51 g. (0,01  
15 moles) de piridina-4-toluenosulfonato que actua como cata  
lizador. Manteniendo la temperatura en todo momento inferior  
a los 40° C, adicionar a través del embudo de presión com  
pensada 13,4 g. (0,1 moles) del ortoester trimetilico del  
ácido propanóico diluido en 50 ml de dioxano. Acabada la  
20 adición incrementar la temperatura de la mezcla de reacción  
hasta conseguir un suave reflujo en el que se mantiene por  
espacio de 18-20 horas transcurridas las cuales se eliminan  
unos 350-380 de disolvente por evaporación a presión redu  
cida y se hidroliza el intermedio formado por adición de  
25 250 ml de un tampón acetato 0,1 M pH = 3.9. llevando la mez  
cla hidrolítica nuevamente a la temperatura de reflujo en  
la que se mantiene por espacio de 4 horas transcurridas las  
cuales se elimina la mayor parte del disolvente por evapo  
ración a presión reducida. El producto obtenido se separa  
30 del medio de reacción por precipitación tras la adición del

1 concentrado a una mezcla de 0,7-0,9 Kg de agua-hielo.

5 El 9 $\alpha$ - cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -14-pregnadien-  
3,20-diona-17-propionato se cristaliza de una mezcla de me-  
tanol-acetona 4:1 hasta que su intervalo de fusión sea in-  
ferior a 2,5° C y su pureza cromatográfica suficiente. El  
producto tiene una  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  a  $\lambda = 239 \pm 1$  nm (MeOH) de 330...

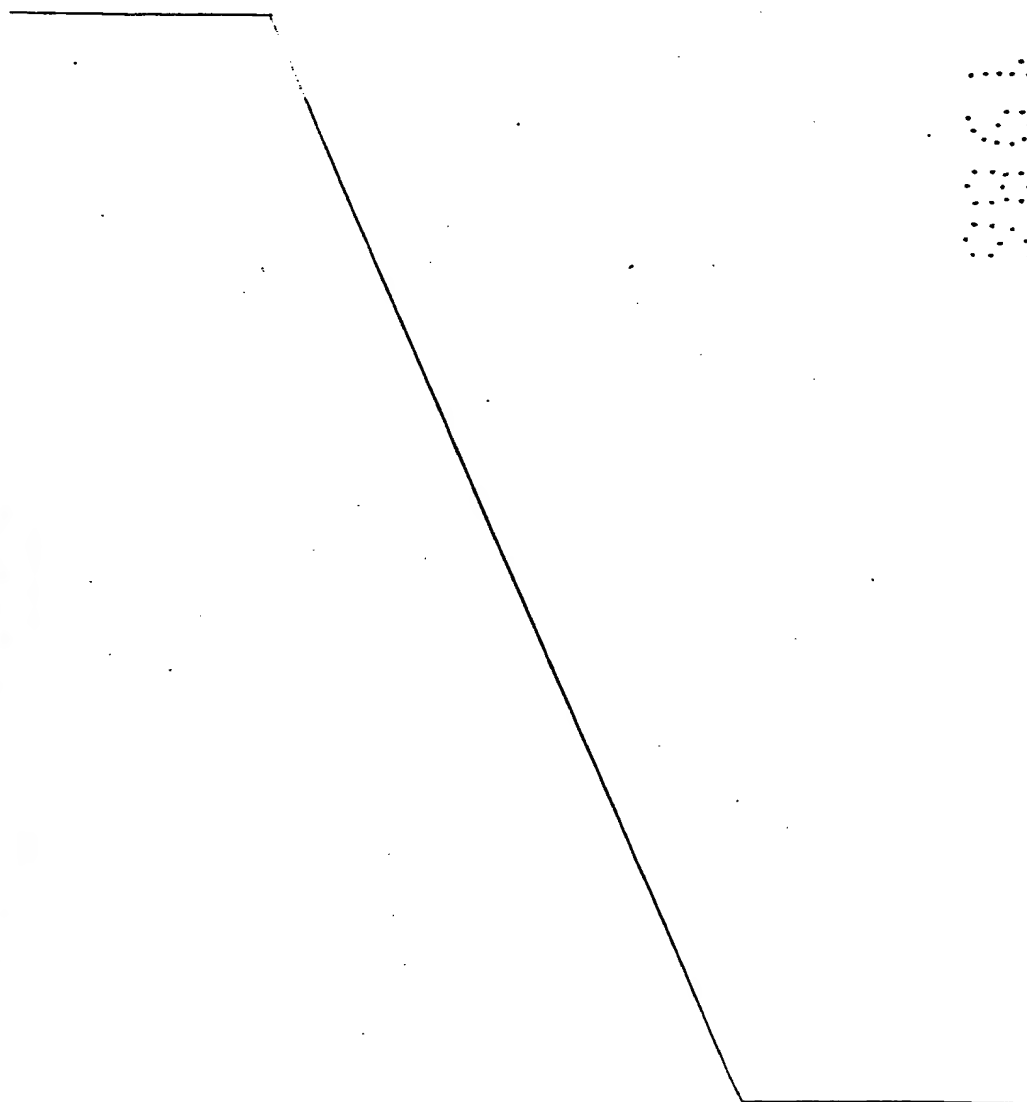
10

15

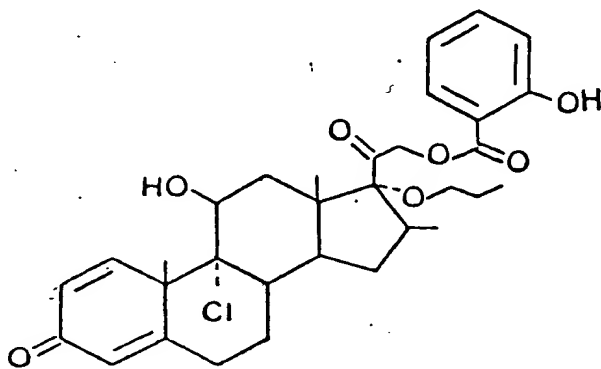
20

25

30

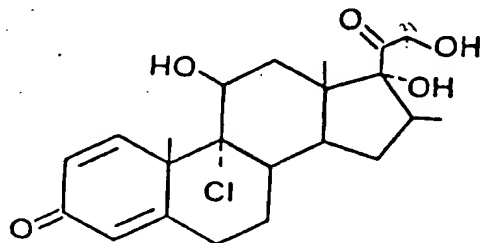


1.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 9 $\alpha$ -CLO-  
RO-11 $\beta$ -H IDROXI-16 $\beta$ -METIL-1,4-PREGNADIEN-3,20-DIONA-17-PRO-  
PIONATO-21-(2-HIDROXIBENZOATO) de fórmula estructural.



cuyo procedimiento está caracterizado porque comprende:

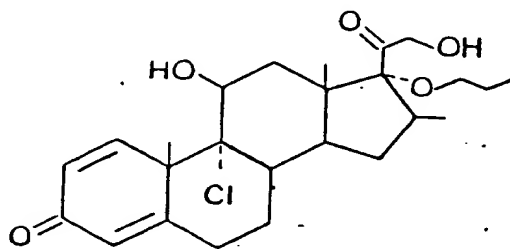
a) hacer reaccionar el esteroide de la serie preg-  
nanica 9 $\alpha$ -clorò-11 $\beta$ -17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metil-1,4-  
pregnadien-3,20-diona de fórmula estructural:



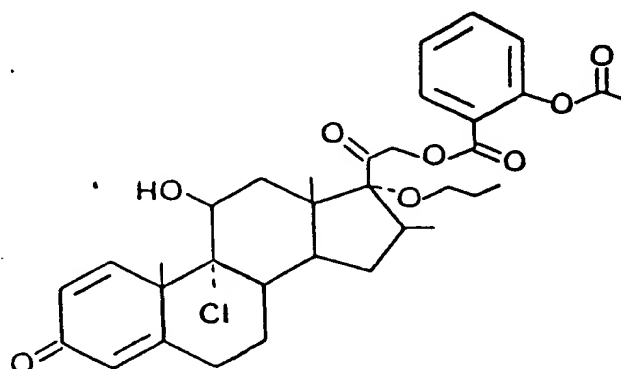
con la cantidad equimolecular del ortoester trimetílico del  
ácido propanóico, en un medio de benceno/dioxano, en presen-  
cia de cantidades catalíticas de piridina-p-toluensulfonato  
a la temperatura de reflujo y durante tiempos de 10 a 24 ho-  
ras, transcurridas las cuales se eliminan unas dos terceras  
partes de los disolventes por evaporación a presión reducida  
y se hidroliza el producto formado por adición de una canti-



1      dad suficiente de un tampón acetato 0,1N de pH= 3,9-4,0, lle-  
vando seguidamente la mezcla de reacción a la temperatura de  
reflujo durante 1, á 3 horas, para de este modo obtener, tras  
eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida  
5      y precipitación por adición del residuo sobre agua-hielo, el  
intermedio 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$  metil-1,4-preg-  
nadien-3,20-diona-17-propionato de fórmula estructural:



15      b) hacer reaccionar el intermedio obtenido en la  
etapa (a) con un moderado exeso molecular del cloruro del  
ácido acetilsalicílico en un medio hexano-piridina a tempera-  
turas cercanas a los 0°C y durante tiempos comprendidos entre  
las 2 y las 4 horas, transcurridas las cuales, se precipita  
20      el producto sintetizado por adición del crudo de reacción so-  
bre cantidades elevadas de agua-hielo y se recristaliza de di-  
solventes de elevada polaridad (metanol, etanol, acetona,  
etc.), hasta intervalo de fusión inferior a los 3°C, obteniéndose  
25      de este modo el 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metril-1,4-  
pregnadien-3,20-diona-17-propionato-21-acetilsalicilato de  
fórmula estructural:



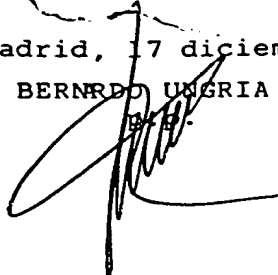
c) tratar el intermedio obtenido en la etapa (b) a temperaturas moderadamente elevadas y durante tiempos de 1 a 4 horas con una solución clorhídrica hidroalcohólica, bajo una atmósfera de  $N_2$  para así hidrolizar el grupo acetilo del ácido acetilsalicílico siendo necesario un perfecto control de la reacción para evitar así la hidrólisis del éster propiónico de C-17, eliminando la mayor parte del alcohol por evaporación a presión reducida y precipitando el 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxio-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-3,20 diona-17-propionato-21-(2-hidroxibenzoato) deseado que se purifica por recristalización en mezclas de metanol/acetona.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  $9\alpha$ -CLORO- $11\beta$ -HIDROXI- $16\beta$ -METIL-1,4-PREGNADIEN-3,20 -DIONA-17-PROPIONATO-21-(2-HIDROXIBENZOATO).

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas  
mecanografiadas.

5                    Madrid, 17 diciembre 1984

BERNARDO UNGRIA



10

15

20

25

30